



PCT/FR 03/02169
10/521681
29 SEP. 2003

REC'D 13 OCT 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

BEST AVAILABLE COPY

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

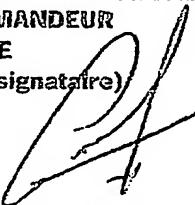
SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

REMETTEUR DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE	18 JUIL 2002	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0209129	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

1. VOS RÉFÉRENCES POUR CE DOSSIER : (facultatif)		BFF020112
1.1 MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet PLASSERAUD
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	84, rue d'Amsterdam
	Code postal et ville	75009 PARIS
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
1.2 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
1.3 RAPPORT DE RECHERCHE		
Etablissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.4 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition pour cette invention ou indiquer sa référence) : <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		

1.5 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Régis GAREL 02-0303 	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 
---	--



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

1er dépôt

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° .1. / .1.

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

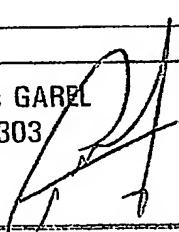
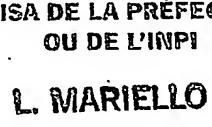
DATE 18 JUIL 2002
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT 0209129
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W/260399

BFF020112

Vos références pour ce dossier (facultatif) <input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / N°	
		Pays ou organisation Date / / N°	
		Pays ou organisation Date / / N°	
5 DEMANDEUR Nom ou dénomination sociale GHARBI Tijani Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Rue 7, rue de la Grette 25000 BESANCON Adresse Code postal et ville FRANCE Pays Française Nationalité N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR Nom ou dénomination sociale HUMBERT Philippe Gérard Lucien Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Rue 12, Avenue Wilson 25290 ORNANS Adresse Code postal et ville FRANCE Pays Française Nationalité N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Régis GAREL 02-0303 	
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.

Chaque réponse à ce formulaire et sa modification sont conservés et peuvent faire l'objet de consultation et de notification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

SYSTEME DE DETECTION D'AU MOINS UNE SUBSTANCE CHIMIQUE

La présente invention se rapporte aux systèmes de
5 détection d'au moins une substance chimique.

Plus particulièrement, l'invention concerne parmi ces systèmes de détection, ceux qui comprennent un capteur de mesure pour capter sélectivement ladite au moins substance chimique à détecter, et une unité de mesure
10 associée au capteur de mesure et destinée à être reliée à une unité de traitement pour déterminer ou non la présence de la substance chimique à détecter.

Dans ces types de système de détection connus, le capteur de mesure est généralement constitué par une paire
15 d'électrodes placée dans un fluide à analyser, la paire d'électrodes étant destinée à détecter la présence ou non d'une substance chimique telle qu'une molécule spécifique présente dans le fluide à analyser.

La paire d'électrodes est généralement formée d'une
20 électrode de référence et d'une électrode de mesure sur laquelle est rapporté un revêtement polymérique conducteur. Ce revêtement polymérique conducteur est choisi pour générer un signal électrique intrinsèque lorsqu'une molécule déterminée est absorbée sélectivement à la surface dudit revêtement polymérique. Toutefois, ces systèmes de détection
25 présentent une sensibilité relativement faible car les revêtements polymériques ne sont pas adaptés pour détecter de très faibles concentrations d'une molécule spécifique.

Par ailleurs, les revêtements polymériques sont
30 uniquement adaptés pour détecter des molécules spécifiques présentant une formule chimique assez simple. Ainsi, pour détecter des molécules complexes, il est impératif de mettre

en série plusieurs électrodes de mesure comportant des revêtements polymériques distincts pour permettre une éventuelle détection de molécules à formule chimique complexe. De plus, les revêtements polymériques tendent à 5 saturer rapidement en présence d'une concentration assez importante de la molécule à détecter, ce qui ne permet pas d'évaluer avec précision la concentration desdites molécules ciblées.

La présente invention a notamment pour but de 10 pallier les inconvénients cités ci-dessus.

A cet effet, selon l'invention, le système de détection d'au moins une substance chimique est caractérisé en ce que le capteur de mesure comprend au moins un neurone olfactif choisi pour capter sélectivement la substance chimique à détecter, et en ce que le neurone olfactif est disposé de manière fixe sur un support pour coopérer avec 15 l'unité de mesure.

Dans des modes de réalisation préférés de l'invention, on peut éventuellement avoir recours en outre à 20 l'une et/ou à l'autre des dispositions suivantes :

- le support est recouvert au moins en partie d'un isolant électrique sur lequel est rapporté de manière fixe le neurone olfactif ;

- l'isolant électrique comprend un polymère adapté 25 pour permettre en outre la fixation du neurone olfactif ;

- le dépôt du polymère sur le support est réalisé par voie électrochimique en plongeant au moins en partie le support et une électrode de référence dans un électrolyte liquide à base d'au moins un sel et d'un solvant, et en 30 amenant le support et l'électrode de référence à un potentiel au moins égale au potentiel d'oxydation dudit solvant ;

- le solvant est choisi parmi une diamine primaire aliphatique saturée pure, une tri-amine primaire aliphatique saturée pure, un amino-thiol aliphatique saturé et un dithiol aliphatique saturé ;

5 - l'unité de mesure comprend au moins une électrode de mesure et une électrode de référence en contact avec le neurone olfactif, lesdites électrodes de mesure et de référence étant destinées à être reliées à l'unité de traitement ;

10 - le neurone olfactif présente un corps cellulaire qui se prolonge de part et d'autre par des dendrites et un axone présentant une membrane plasmique, et l'électrode de mesure est disposée à l'intérieur de la membrane plasmique de l'axone tandis que l'électrode de référence est disposée 15 au contact de la surface de la membrane plasmique dudit axone ; et

20 - l'unité de mesure comprend, d'une part, des moyens d'émission d'une lumière d'excitation en direction du neurone olfactif pour permettre à la lumière d'excitation d'interagir avec la substance chimique à détecter pour produire un rayonnement à détecter, et d'autre part, des moyens de réception pour recevoir le rayonnement à détecter émis par la substance chimique, lesdits moyens de réception étant reliés à l'unité de traitement.

25 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront au cours de la description suivante de trois de ses formes de réalisation, données à titre d'exemples non limitatifs, en regard des dessins joints.

Sur les dessins :

30 - la figure 1 est une vue schématique en perspective éclatée d'une partie du système de détection selon l'invention ;

- la figure 2 est une vue en coupe du système de détection selon un premier mode de réalisation de l'invention ;

5 - la figure 3 est une vue en coupe du système de détection selon un second mode de réalisation de l'invention ; et

- la figure 4 est une vue schématique en perspective d'une partie du système de détection selon un troisième mode de réalisation.

10 Sur les différentes figures, les mêmes références désignent des éléments identiques ou similaires.

Les figures 1 et 2 représentent un premier mode de réalisation du système de détection conforme à l'invention. Ce système de détection comprend une embase 2 se présentant 15 sous la forme d'une plaque parallélépipédique comprenant une face inférieure 21 destinée à reposer sur un appui quelconque, et une face supérieure 22, opposée et parallèle à la face inférieure 21, et sur laquelle est destiné à être fixé un support 3. Comme on le verra dans la suite de la 20 description, ce support 3 est destiné à permettre la fixation du capteur de mesure.

Le système de détection comprend également une entretoise 4, qui, dans l'exemple considéré ici, se présente 25 sous la forme générale d'un cadre rectangulaire dont le contour extérieur est sensiblement égal au contour extérieur de l'embase 2. Cette entretoise 4 comprend également une face inférieure 41 destinée à être fixée sur la face supérieure 22 de l'embase 2, et une face supérieure 42 sur laquelle est destiné à être fixé un couvercle 5.

30 Ce couvercle 5 se présente également sous la forme d'une plaque parallélépipédique dont le contour extérieur

est sensiblement identique au contour extérieur de l'entretoise 4 et de l'embase 2.

Ainsi, comme on peut le voir sur la figure 2, lorsque l'entretoise 4 est rapportée de manière fixe sur l'embase 2 et que le couvercle 5 repose sur la face supérieure 42 de l'entretoise 4, le système de détection présente une enceinte 6 dans laquelle se situe le support 3. Le support 3 est adapté pour recevoir de manière fixe un neurone olfactif 7 qui sera choisi pour capter ou piéger sélectivement une substance chimique spécifique et prédéterminée présente dans un fluide à analyser disposé dans l'enceinte 6 du système de détection.

Le neurone olfactif qui est recouvert par une membrane plasmique 70 comprend une partie centrale 71, ou corps cellulaire du neurone, qui se prolonge d'un côté par des dendrites 72 formées d'une pluralité de cils récepteurs et de l'autre côté par un axone 73 qui s'étend jusqu'à une terminaison axonale.

D'une manière générale, le neurone olfactif consacre une partie de ses gênes à commander la synthèse de grosses molécules, les protéines réceptrices, que le neurone place dans la membrane de ces cils ou dendrites 72. Ces récepteurs moléculaires qui sont assez distincts suivant le neurone olfactif sélectionné peuvent fixer ou lier et également reconnaître un grand nombre de substances chimiques ou molécules odorantes. Le neurone olfactif destiné à être déposé sur le support 3, est choisi parmi une pluralité de neurones olfactifs, pour ses propriétés ou plus exactement pour les propriétés réceptrices de ces cils à capter ou piéger une molécule odorante particulière.

A titre d'exemple, si le système de détection est destiné à capter certaines molécules odorantes présentent

dans un liquide pollué tel que l'eau, le neurone olfactif peut être extrait du système neuronal olfactif d'une truite dont certains neurones olfactifs sont adaptés pour reconnaître de très faibles concentrations de molécules odorantes très spécifiques.

5 Pour fixer le neurone olfactif 7 sélectionné sur le support 3, on utilise un polymère ayant des propriétés d'isolations électriques tout en permettant la fixation du neurone olfactif.

10 Le dépôt du polymère 10 sur le support 3 est réalisé par voie électrochimique en plongeant au moins en partie sur le support 3 et une électrode de référence (non représentée) dans un électrolyte liquide à base d'au moins un sel et d'un solvant. Le support 3 et l'électrode de référence peuvent 15 être réalisés en platine, en or ou en carbone vitreux ou alors à base de silicium du type p d'épaisseur contrôlée. On amène ensuite le support 3 et l'électrode de référence à un potentiel au moins égal au potentiel d'oxydation dudit solvant pour permettre la fixation du polymère 10 sur le 20 support 3 et sur l'électrode de référence. A titre d'exemple, le solvant utilisé peut être choisi parmi une diamine primaire aliphatique saturée pure, une tri-amine primaire aliphatique saturée pure ou un amino-thiol aliphatique saturé ou bien encore un dithiol aliphatique 25 saturé.

Il suffit ensuite de retirer le support 3 de l'électrolyte et de placer le neurone olfactif choisi pour capter sélectivement une molécule odorante sur le polymère 10 ainsi obtenu et qui recouvre le support. Le polymère 30 présente la propriété d'être un polymère isolant électrique, ce qui permet lors de sa réalisation par électrosynthèse de stopper naturellement sa formation en obtenant ainsi un

revêtement polymérique très mince. Par ailleurs, le polymère est avantageusement choisi pour être non toxique et biocompatible avec le neurone olfactif choisi.

Selon le premier mode de réalisation représenté sur 5 la figure 2, le neurone olfactif 7 est en contact avec un système de mesure 8 lui-même relié à une unité de traitement 9 adaptée pour analyser les informations directement obtenues par l'unité de mesure 8. Cette unité de mesure comprend une première microélectrode de référence 81 10 présentant une extrémité reliée à l'unité de traitement 9 et une deuxième extrémité disposée à la surface et au contact de la membrane plasmique 70 de l'axone 73 du neurone olfactif 7, et une deuxième microélectrode de mesure 82 présentant une première extrémité reliée à l'unité de 15 traitement 9 et une deuxième extrémité disposée à l'intérieur de la membrane plasmique 70 de l'axone 73 du neurone olfactif 7.

Le couvercle 5 du système de détection comprend, quant à lui, deux ouvertures traversantes 51, 52 destinées à 20 recevoir de manière étanche les microélectrodes 81 et 82. Le couvercle 5 comprend également une fenêtre traversante 53 permettant une communication entre le milieu extérieur et l'enceinte 6. L'entretoise 4 peut également comprendre au niveau de sa face inférieure 41 un évidement 43 destiné à 25 délimiter une fenêtre 44 avec la face supérieure 22 de l'embase 2. La fenêtre traversante 53 du couvercle 5 peut par exemple constituer l'orifice d'entrée du fluide à analyser à l'intérieur de l'enceinte 6 tandis que l'ouverture 44 constitue l'orifice d'évacuation du fluide à 30 analyser de l'enceinte 6 après avoir été mis en contact avec le neurone olfactif 7 et plus exactement avec les dendrites 72 de ce neurone olfactif.

Lorsque le système de détection n'est pas utilisé en vue d'analyser un fluide, l'enceinte 6 est remplie avec du milieu de culture spécifique permettant de maintenir en vie le neurone olfactif, les orifices d'entrée 53 et d'évacuation 43 étant alors temporairement obturés, par des moyens appropriés tels que des bouchons.

A l'inverse, lorsqu'on souhaite analyser un fluide, ou plus exactement détecter la présence ou non d'une molécule spécifique dans ce fluide, il suffit de remplacer dans l'enceinte 6 le milieu de culture destiné à maintenir en vie le neurone olfactif 7 par le fluide à analyser.

Lorsque le fluide à analyser est présent dans l'enceinte 6, le neurone olfactif qui a été choisi pour capter sélectivement une molécule odorante spécifique, fixe alors au moyen de ses dendrites 72 ladite molécule odorante. Cette capture de la molécule odorante spécifique modifie alors la concentration des molécules chargées électriquement, telles que les ions de potassium K^+ et les ions de sodium Na^+ , le long de l'axone 73 du neurone 7 en modifiant ainsi sa résistance électrique intrinsèque. Cette modification de la résistance électrique intrinsèque du neurone olfactif 7 est alors détectée au moyen des deux microélectrodes 81 et 82, ce qui permet à l'unité de traitement 9 d'analyser et d'interpréter les mesures effectuées en vue d'émettre une information sur la présence et la concentration de la molécule odorante spécifique présente dans le fluide analysé. Les électrodes de mesure 82 et de référence 81 étant disposées respectivement à l'intérieur de la membrane plasmique 70 et à la surface de la membrane plasmique 70 de l'axone 73, il est alors possible, à titre d'exemple, de mesurer le courant ionique Na^+ qui entre dans la membrane plasmique 70 au travers des

canaux à Na^+ voltage-dépendants ou le courant ionique K^+ qui traverse la membrane plasmique 70 en direction de l'enceinte 6 au travers des canaux à K^+ voltage-dépendants. Cette 5 technique électrophysiologique des propriétés des canaux ioniques K^+ et Na^+ des neurones en général est également connue comme la technique du "patch-clamp".

Selon une seconde forme de réalisation de l'invention représentée sur la figure 3, l'unité de mesure 8 comprend une fibre optique d'excitation 83 qui comprend une 10 première extrémité reliée à une source ou des sources lumineuses intégrées dans l'unité de traitement 9 et une deuxième extrémité logée de manière étanche dans une ouverture traversante réalisée sur le couvercle 5. Cette fibre optique 83 d'excitation est destinée à émettre une 15 lumière d'excitation en direction du neurone olfactif 7 et plus exactement au niveau du corps cellulaire 71 pour permettre à la lumière d'excitation d'interagir avec la ou les molécules odorantes piégées dans le neurone olfactif. La lumière d'excitation peut par exemple être choisie pour 20 interagir par phénomène de fluorescence avec les ions Ca^{2+} libérés par le soma ou corps cellulaire 71 du neurone olfactif 7. Le rayonnement fluorescent ainsi émis depuis le corps cellulaire 71 du neurone olfactif 7 est reçu par une 25 deuxième fibre optique de réception 84 qui renvoie le rayonnement à détecter vers l'unité de traitement 9. Bien entendu, l'unité de traitement 9 et l'alimentation lumineuse peuvent être adaptées suivant le ou les fibres optiques utilisées et les phénomènes à étudier tels que les phénomènes d'absorption, de fluorescence, de résonance, ou 30 de phénomènes interférométriques dépendant du mode de réalisation des fibres optiques 82, 84 de détection. De plus, les extrémités des fibres optiques 83, 84 disposées

dans l'ouverture réalisée dans le couvercle 5 peuvent être associées à un système optique 85 permettant la focalisation de la lumière d'excitation sur le neurone olfactif 7 et également l'optimisation de la réception du rayonnement à 5 détecter par la fibre optique de réception 84. A titre d'exemple, la mesure du flux ionique de l'ion Ca^{2+} est assurée par la quantification de la fluorescence d'une substance telle que la rodamine B. La fluorescence de la rodamine B est bloquée par la concentration de l'ion Ca^{2+} .

10 Comme on peut le voir sur la figure 4 qui représente une troisième forme de réalisation de l'invention, l'enceinte 6 ou plus exactement l'embase 2 peut être pourvue d'une pluralité de supports 3, chaque support 3 étant destiné à recevoir de manière fixe un neurone olfactif 15 distinct permettant éventuellement de détecter chacun une molécule odorante spécifique. Dans ce cas, chaque neurone olfactif fixé sur un support 3 sera associé à une unité de mesure 8 reliée à une unité de traitement 9. Par ailleurs, 20 le système de détection présentant de très faibles dimensions, l'embase 2, l'entretoise 4 et le couvercle 5 peuvent être réalisés à partir d'éléments en silicium conformés par usinage chimique.

REVENDICATIONS

1. Système de détection d'au moins une substance chimique du type comprenant un capteur de mesure (7) pour capter sélectivement la substance chimique à détecter, et une unité de mesure (8) associée au capteur de mesure (7) et destinée à être reliée à une unité de traitement (9) pour déterminer ou non la présence de ladite substance chimique à détecter, **caractérisé en ce que** le capteur de mesure comprend au moins un neurone olfactif (7) choisi pour capter sélectivement la substance chimique à détecter, **et en ce que** le neurone olfactif (7) est disposé de manière fixe sur un support (3) pour coopérer avec l'unité de mesure (8).
5
2. Système de détection selon la revendication 1, dans lequel le support (3) est recouvert au moins en partie d'un isolant électrique (10) sur lequel est rapporté de manière fixe le neurone olfactif (7).
15
3. Système de détection selon la revendication 2, dans lequel l'isolant électrique (10) comprend un polymère (10) adapté pour permettre en outre la fixation du neurone olfactif (7).
20
4. Système de détection selon la revendication 3, dans lequel le dépôt du polymère (10) sur le support (3) est réalisé par voie électrochimique en plongeant au moins en partie le support (3) et une électrode de référence dans un électrolyte liquide à base d'au moins un sel et d'un solvant, et en amenant le support et l'électrode de référence à un potentiel au moins égal au potentiel d'oxydation dudit solvant.
25
5. Système de détection selon la revendication 4, dans lequel le solvant est choisi parmi une diamine primaire
30

aliphatique saturée pure, une tri-amine primaire aliphatique saturée pure, un amino-thiol aliphatique saturé et un dithiol aliphatique saturé.

6. Système de détection selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'unité de mesure (8) comprend au moins une électrode de mesure (82) et une électrode de référence (81) en contact avec le neurone olfactif (7), lesdites électrodes de mesure (81) et de référence (82) étant destinées à être reliées à l'unité de traitement (9).

7. Système de détection selon la revendication 6, dans lequel le neurone olfactif (7) présente un corps cellulaire (71) qui se prolonge, de part et d'autre, par des dendrites (72) et un axone (73) présentant une membrane plasmique (70), et l'électrode de mesure (82) est disposée à l'intérieur de la membrane plasmique (70) de l'axone (73), tandis que l'électrode de référence (81) est disposée au contact de la surface de la membrane plasmique (70) dudit axone (73).

8. Système de détection selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'unité de mesure (8) comprend, d'une part, des moyens d'émission (83) d'une lumière d'excitation en direction du neurone olfactif (7) pour permettre à la lumière d'excitation d'interagir avec la substance chimique à détecter pour produire un rayonnement à détecter, et d'autre part, des moyens de réception (84) pour recevoir le rayonnement à détecter émis par la substance chimique, lesdits moyens de réception (84) étant reliés à l'unité de traitement (9).

1/2

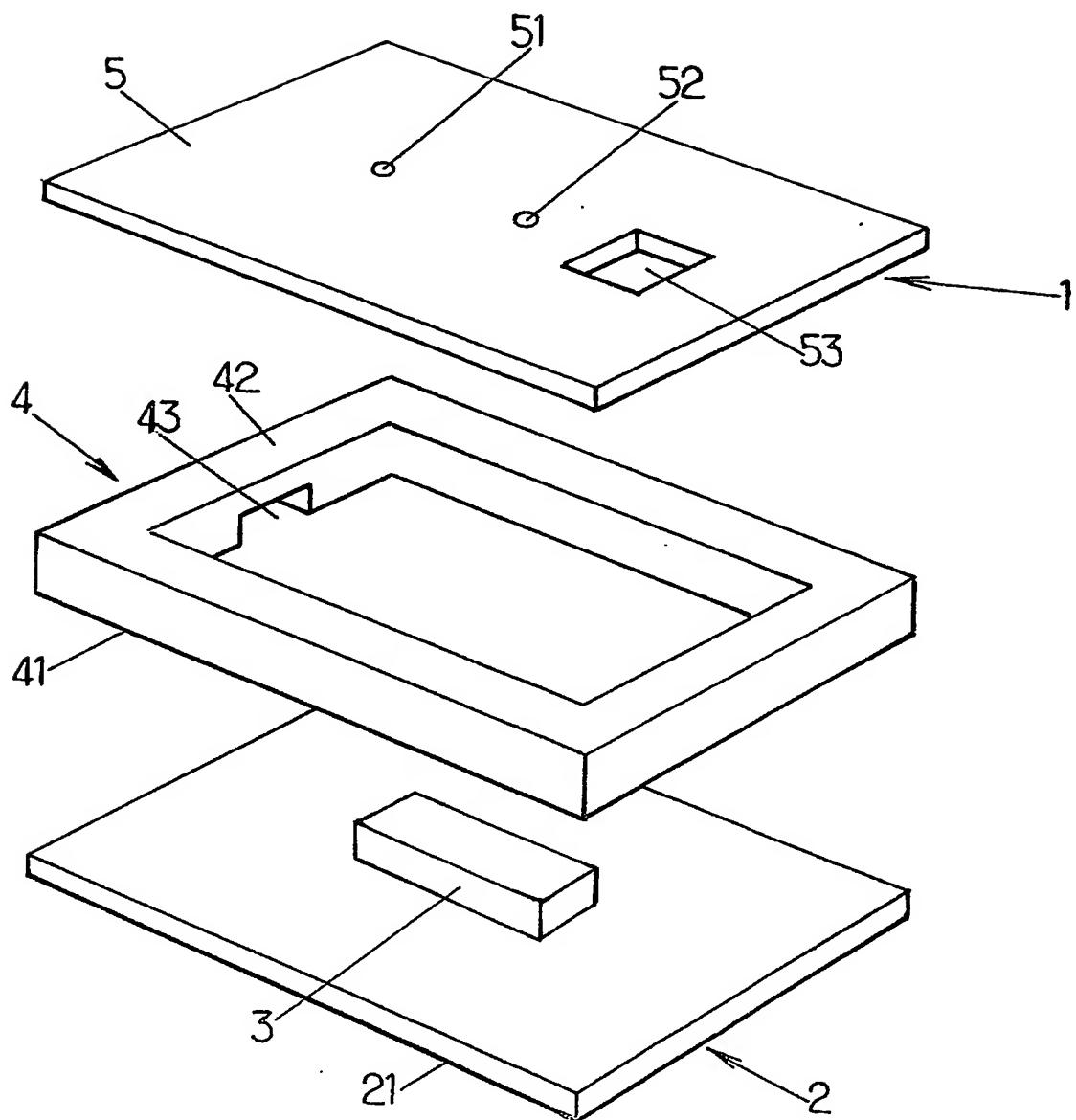
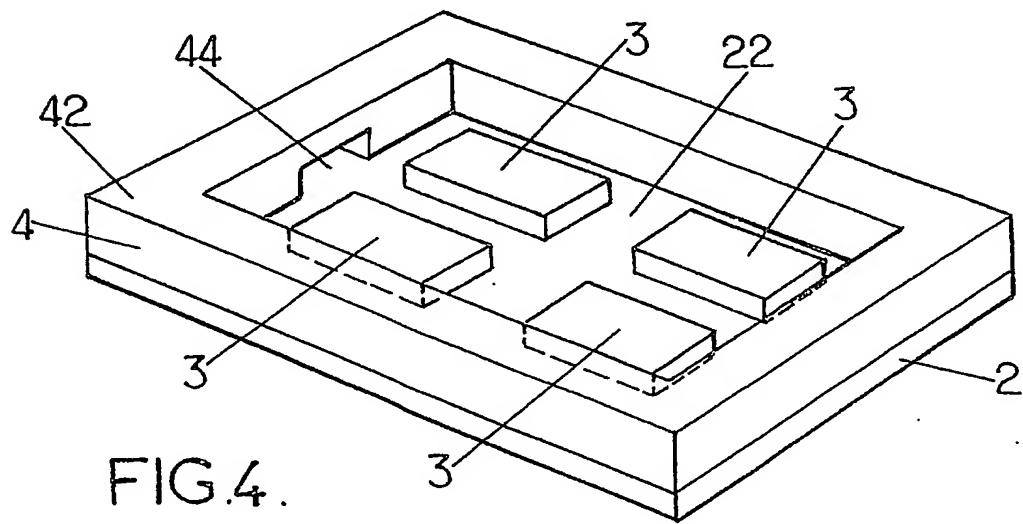
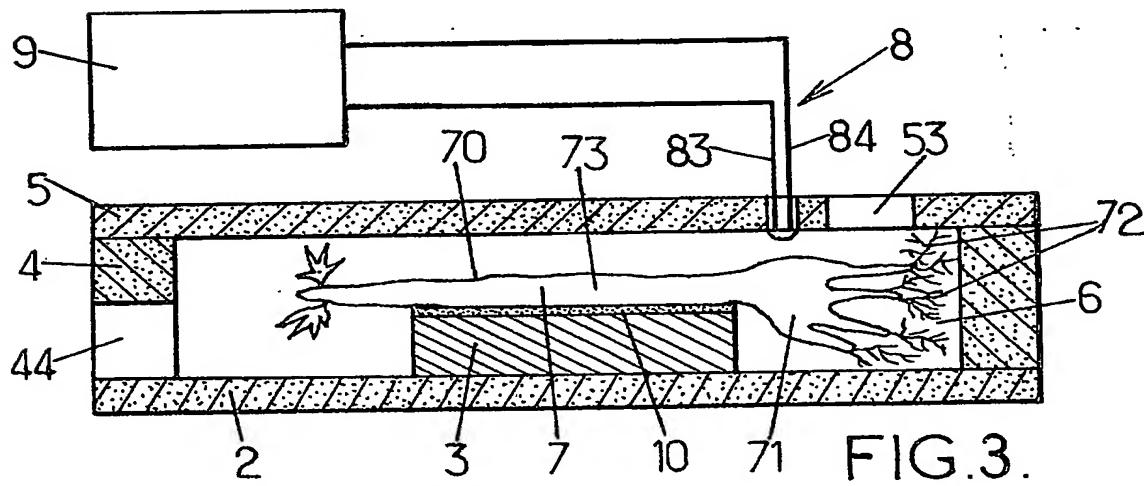
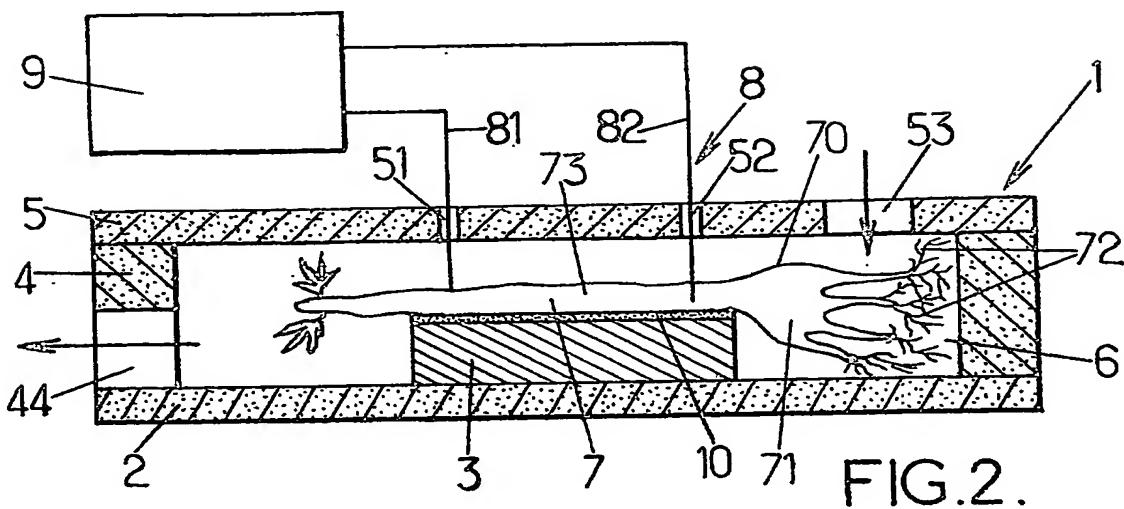
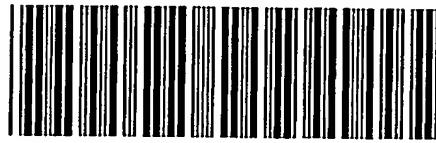


FIG.1.

2/2



PCT Application
FR0302169



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.